

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日:
2002年4月4日(04.04.02)

PCT

(10) 国际公布号:
WO 02/26226 A1

(51) 国际分类号⁷: A61K 31/357, 31/365, 31/4706, A61P 33/06

OFFICE); 中国北京市复兴门内大街158号远洋大厦
10层, Beijing 100031 (CN).

(21) 国际申请号: PCT/CN01/00884

(22) 国际申请日: 2001年5月31日(31.05.01)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

00113134.6 2000年8月23日(23.08.00) CN

(71) 申请人(对除美国以外的所有指定国): 重庆健桥医药
开发有限公司(CHONGQING KINCARE
MEDICINAL DEVELOPMENT CO., LTD.)
[CN/CN]; 中国四川省重庆市渝中区上清寺路57号
5楼, Sichuan 400015 (CN).

(72) 发明人; 及

(75) 发明人/申请人(仅对美国): 李国桥(LI, Guoqiao)
[CN/CN]; 中国广东省广州市机场路12号, Guangdong
510407 (CN).

(74) 代理人: 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
(CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW

(81) 指定国(国家): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA,
BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CO, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZW

(84) 指定国(地区): ARIPO专利(GH, CM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), 欧亚专利(AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲专利(AT, BE,
CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR), OAPI专利(BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

本国际公布:

- 包括国际检索报告。
- 在修改权利要求的期限届满之前进行, 在收到该修改后
将重新公布。

所引用双字母代码和其它缩写符号, 请参考刊登在每期
PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF DIHYDROARTEMISININ FOR TREATING MALARIA

(54) 发明名称: 用于治疗疟疾的双氢青蒿素药物组合物

(57) Abstract: The present invention provides a composition for treating malaria, comprising dihydroartemisinin, piperaquine and trimethoprim as well as their analogs and salts. Said compositions exhibit therapeutic action rapidly with high efficiency and low toxicity in animal models and clinical tests. The period of treatment when administrating the composition above is much shorter than that when using other antimalarials. The composition according to the invention contains dihydroartemisinin and piperaquine as the essential principles which are demonstrated to be synergistic.

(57) 摘要

本发明提供一种治疗疟疾的双氢青蒿素组合物, 包括双氢青
蒿素、哌喹、甲氧苄啶及其类似物及盐。该组合物通过动物试验
和临床试用表明具有速效、高效、低毒、短疗程的特点, 其疗效
和低毒副作用明显优于目前国内外的同类药。本发明组合物中两
个主要成分, 即双氢青蒿素和哌喹相配伍也有较好效果, 为本发
明的重要组成部分。

用于治疗疟疾的双氢青蒿素药物组合物

技术领域

本发明涉及用于治疗和预防哺乳动物特别是人恶性疟疾和其他类型疟疾的双氢青蒿素药物组合物。

背景技术

多重抗药性恶性疟疾正在全球蔓延，非洲及东南亚尤为严重。世界卫生组织把“遏制疟疾”列入了21世纪的重要计划之一。曾经对甲氟喹（Mefloquine）及其复方西密（Fansimef）寄予很大希望，但由于其抗药性的迅速出现，首先在泰国，继而在越南已经处于疗效很差而毒性不小的境地（李国桥等在越南 Xuan Loc 医院用 Fansimef 治疗恶性疟，治愈率 55%，未发表资料 1995）。我国七十年代以来研制发明的青蒿素及其衍生物青蒿琥酯、蒿甲醚、蒿乙醚、双氢青蒿素等具有高产、速效的优点，但必须服药 7 天才能达到高治愈率，否则复燃率高，不利于疟疾传染源的控制。

瑞士 NORVATIS 制药公司从中国购买的一项技术复方蒿甲醚（由蒿甲醚和苯芴醇组成），有可能优于现有抗疟药，但其疗程仍需 3 天，且成本较高。英国 Glaxo Wellcome 公司正在研制的 Malarone，由萘醌（Naphthoquinone）和环氯胍组成，其配方中没有速效药物，疗程 3 天，每天服药 2 次，且成本较高。若将每天药量改为一次服用，则恶心、呕吐副作用严重。

发明内容

本发明的目的在于提供一种速效、高效、低毒、短疗程治疗疟疾特别是多重抗药性恶性疟疾的新的双氢青蒿素药物组合物。

本发明的组合物中含有作为治疗活性成分的（1）双氢青蒿素（dihydroartemisinin），和/或其类似物及盐，和（2）哌喹

(piperaquine) 和/或其类似物及盐；以及药学上可接受的载体。

可选择地本发明的组合物中还含有作为治疗活性成分的 (3) 甲氧苄啶 (Trimethoprim)，和/或其类似物及盐。

其中所述活性成分的含量使它们的组合对治疗疟疾是有效的。

优选地，本发明的组合物中各活性成分的比例如下：

双氢青蒿素，和/或其类似物及盐	1 份
哌喹，和/或其类似物及盐	3 ~ 7 份
甲氧苄啶，和/或其类似物及盐	0 ~ 5 份

本发明药物的最佳重量 (份) 配比是：

双氢青蒿素，和/或其类似物及盐	1 份
哌喹，和/或其类似物及盐	5 份
甲氧苄啶，和/或其类似物及盐	2.5 份

本发明药物也可以是双氢青蒿素与哌喹的配伍制剂，其最佳重量 (份) 配比是：

双氢青蒿素，和/或其类似物及盐	1 份
哌喹，和/或其类似物及盐	6 份

本发明组合物中双氢青蒿素的类似物为青蒿素及其衍生物，如青蒿素、青蒿琥酯、蒿甲醚、蒿乙醚。此类药物经体内最终转化为双氢青蒿素而发挥其杀灭疟原虫的作用。

本发明组合物中哌喹的类似物包括：氯喹 (Chloroquine)、氨酚喹 (Amodiaquine) 等 4- 氨基喹啉类衍生物。

本发明组合物中甲氧苄啶的类似物包括：复方新诺明 (Co-Trimoxazole/Bactrim) 等。

本发明所述的活性成分的盐是指呈酸性的化合物与可药用碱形成的无毒碱盐，或者是呈碱性的化合物与可药用酸形成的无毒酸加成盐。所述的无毒碱盐包括但不仅限于，从可药用阳离子如

碱金属阳离子（例如钾和钠）和碱土金属阳离子（例如钙和镁）、铵或水溶性胺加成盐如 N-甲基葡萄糖胺（葡甲胺）和低级链烷醇铵衍生的盐和其它可药用有机胺的碱盐。所述的无毒酸加成盐是指化合物与有机或无机酸生成的无毒酸加成盐。即含有药理学上可接受的阴离子的盐，例如盐酸盐、氢溴化物、氢碘化物、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、乙酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、酒石酸氢盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、糖二酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酰酸盐和扑酸盐。

本发明的上述解决方案是基于祖国医学对疟疾的发病机理的认识及治疗原则，参考现代药理研究成就而得出的，即本发明配方的原理是，但不限于此：双氢青蒿素具有速效、低毒，可迅速大量杀灭抗药性恶性疟原虫的作用，但若不连续服药 7 天，则复燃率高；哌喹具有长效、协同特点，可使疗程缩短为 2 天；可弥补双氢青蒿素之不足；甲氧苄啶是一种增效剂，有助于提高治愈率、降低复燃率。双氢青蒿素又可延缓哌喹和甲氧苄啶抗药性的出现。

本发明药物经过药效学、毒理学、一般药理试验和临床研究以及制备工艺、质量检测及稳定性考察等研究，并在我国海南省和越南、泰国、柬埔寨抗药性疟疾流行地区对疟疾的疗效进行试验。研究结果证明其对疟疾特别是多重抗药性恶性疟疾的疗效优于现有的任何抗疟药，可用于治疗恶性疟、间日疟和其他类型疟疾，是迄今为止世界上对恶性疟治愈率高，杀虫速度快且毒副反应低，安全性大，工艺简单，成熟，稳定性好的新药。现有治疗方法中所用哌喹通常是以其磷酸盐形式使用，而本发明组合物的主要成分之一哌喹亦可不用其磷酸盐形式，减少了用药量，减轻了副作用，降低了成本。本发明组合物的最大特点是服用简单方

便，仅需服药 2 天即可治愈。实际应用价值很大。

本发明所述药物制剂是指由上述双氢青蒿素、哌喹及其同类药物其盐根据治疗用途不同而加与不加甲氧苄啶作增效剂，将各有效成份控制在本发明所规定的比例范围内，结合已知药物制剂工艺及药学水平上可接受的赋形剂或载体物质，采用通常的粉碎、混合、溶解、制片、包衣等已知制剂生产工艺方法制成固态或液态制剂，如片剂、胶囊剂、颗粒剂、栓剂及注射剂等。

本发明所述的药学上可接受的载体是指不影响各活性成分的活性且对人体无毒副作用的药用载体。本发明组合物可以制成口服给药的形式，例如与惰性稀释剂或可同化的食用载体，或者它可以被包封在硬壳或软壳胶囊内，或者它可以被压制成片。关于胃肠道给药治疗给药，活性化合物可以与赋形剂结合，以可摄取的片剂、丸剂、口含片、颗粒剂、锭剂、胶囊剂、酏剂、栓剂、糖浆剂、糯米纸囊剂等剂型加以使用。这样的组合物和制剂应当含有至少 1 重量 % 的活性化合物。组合物和制剂的百分率当然可以是不同的，宜在约 5 至约 80% 重量单位之间。活性化合物在这种治疗学上有用的组合物中的含量使获得适合的剂量成为可行。根据本发明的优选组合物或制剂在制备后，口服单位剂型含有约 50mg 至约 1000mg 的活性化合物。

片剂、锭剂、丸剂、胶囊剂等还可以含有下列组分：粘合剂，例如树胶、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶；赋形剂，例如磷酸二钙；崩解剂，例如玉米淀粉、马铃薯淀粉、藻酸等；润滑剂，例如硬脂酸镁；可以加入甜味剂，例如蔗糖、乳糖或糖精，或矫味剂，例如薄荷、冬青油或樱桃调味剂。若单位剂型是胶囊剂，则除了上述类型原料以外，还可以含有液体载体。还可以存在各种其它原料，作为包衣，或者改变单位剂型的物理形状。例如，片剂、丸剂或胶囊剂可以用虫胶、糖或二者包衣。糖浆剂或酏剂可以含

有活性化合物，还含有蔗糖作为甜味剂、含有对羟基苯甲酸甲酯与丙酯作为防腐剂、含有染剂和调味剂，例如樱桃或橙味剂。用于制备任何单位剂型的任何原料都应当是药学纯的，并且在所用剂量下是基本无毒的。另外，活性化合物可以结合在缓释制剂中。

适合于注射用途的组合物包括无菌水溶液(只要是水溶性的)和无菌粉末，用于无菌可注射溶液的临时性制备。它们在生产和贮存条件下必须是稳定的，并且必须加以保护不受微生物的污染作用，例如细菌和真菌。载体可以是溶剂或分散介质，例如含有水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)、它们的适当混合物和植物油。利用各种抗细菌剂和抗真菌剂可以防止微生物的作用，例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨醇等。在很多情况下，将优选包括等渗剂，例如糖或氯化钠。

无菌可注射溶液是这样制备的，将在适当溶剂中的所需量各种活性化合物与上文列举的各种其它成分混合，根据需要，随后例如进行过滤灭菌或其它适当方式的灭菌。分散系也是本发明所针对的，它们可以这样制备，将各种无菌活性成分结合在无菌载体内，载体含有基本分散介质和所需的上文列举的其它成分。在用于无菌可注射溶液制备的无菌粉末的情况下，优选的制备方法包括真空干燥和冷冻干燥技术，得到活性成分加任何另外的所需成分的粉末，另外的成分来自以前无菌过滤的溶液。

药学上可接受的载体和/或稀释剂包括任何所有的溶剂、分散介质、包衣、抗细菌与抗真菌剂、等渗与吸收延迟剂等。这些介质和试剂对药学上的活性物质的用途是本领域所熟知的。除了在常规介质或试剂范围内与活性成分不相容的以外，本发明所针对的是其在治疗组合物中的用途。

尤为有利的是配制成口服组合物的单位剂型，以便给药容易、剂量统一。这里所用的单位剂型指物理上离散的单元，适合作为

单一剂量用于治疗；每个单元含有与所需药物载体结合的预定量的活性物质，含量经过计算可产生所需的治疗效果。关于本发明的单位剂型的说明取决于并且直接依赖于(a)活性物质的独特性质和所要达到的特定治疗效果，(b)制剂领域固有的限制。

本发明所针对的有效量将因病痛的严重性和受治疗者的健康状况和年龄而异。亦应考虑所用有效成分的活性大小，给药剂型和给药途径等因素。一般来说，本发明组合物以双氢青蒿素计每天以 20mg - 300mg (另外的活性成分按前述比例进行计算) 进行给药，2 天即可见效。

通过对鼠疟和猴疟的药效学研究表明，本发明双氢青蒿素组合物具有显著的协同增效作用。发明人利用实施例双氢青蒿素组合物在中国、越南和柬埔寨进行临床试验，临床研究表明其对恶性疟治愈率高。治疗恶性疟 975 例，追踪观察 28 天，治愈率 96.9%，复燃率 3.1%，治疗间日疟 171 例，同样追踪观察 28 天，复发率为 2.7%，均能迅速控制临床症状。平均退热时间 16 - 25 小时，平均原虫转阴时间 24 - 56 小时，其所含双氢青蒿素剂量可在 24 小时内杀灭 95% 以上的恶性疟原虫。

与实施例 1 双氢青蒿素组合物随机比较的有：甲氟喹 1250mg，治愈率 82.5%；Fansimef 3 片，治愈率为 82.9%；青蒿琥酯 600mg/5 天，治愈率 66.2%；甲氟喹 750mg + 青蒿琥酯 150mg，治愈率 70.7%。

本发明还用双氢青蒿素、哌喹与本发明的组合物进行了疗效比较，结果如下：

表 1：本发明双氢青蒿素组合物与双氢青蒿素、哌喹的临床比较结果

	观察病例数	观察时间	退热时间 (小时)	原虫转阴时间 (小时)	复燃率
实施例 2 双 氢青蒿素组 合物	975 例	28 天	16 ~ 25	24 ~ 56	2.7 %
双氢青蒿素	服药 5 天：50 例	28 天	16.3±6.6	64.0±12.0	6.1 %
	服药 7 天：50 例	28 天	19.7±13.2	66.5±10.4	0
哌喹	51 例	28 天	37.3±16.3	104.6±16.8	37 %

本发明的最佳实施方式

本发明的进一步特征更加充分地描述在下列实施例中。不过不言而喻的是，包括这些详细说明的目的仅仅在于对本发明进行例证。无论如何也不应当将实施例理解为对上述发明的广泛说明的限制。

实施例 1：生产本发明药物 1000 片，按下列配方取量：

双氢青蒿素	75g
哌喹	375g
甲氧苄啶	187.5g
羟丙基纤维素	35g

先对原辅料进行检测，经粉碎、过 100 目筛，准确按配方取量，将各组分混合均匀制粒、压片成型，包装即可。

本实施例药物服法及剂量：成人一疗程为 2 天，疗程总剂量为 300mg 双氢青蒿素，1.5g 哌喹，750mg 甲氧苄啶。服法为 0 小时、8 小时、24 小时和 32 小时，每次各服 1 片（即双氢青蒿素 75mg、哌喹 375mg、甲氧苄啶 187.5mg）。经 500 多例临床实验

证明本药物具有速效、高效、低毒、短疗程的特点，其疗效明显优于目前国内外的同类药。

实施例 2：生产本发明药物 1000 片，按下列配方取量：

双氢青蒿素	50g
哌喹	250g

制法同实施例 1。服法及剂量：口服。成人每天 2 次，每次服 2 片（双氢青蒿素 100mg、哌喹 500mg），疗程为 2 天。

实施例 3：生产复方双氢青蒿素颗粒剂 1000 袋的配方：

蒿甲醚	20g
磷酸哌喹	160g
甲氧苄啶	60g
蔗糖粉	200g
淀粉	300g
羟丙基纤维素	50g
柠檬黄	0.5g

按生产药物颗粒剂的通常方法制备，专供 7 岁以下儿童服用，每包含蒿甲醚 20mg、磷酸哌喹 160mg、甲氧苄啶 60mg。

每一疗程服法及剂量：用凉开水调成糊状口服。（单位：袋）

年龄（岁）	首剂	6 小时	24 小时	32 小时
4~7	3/2	3/2	3/2	3/2
2~4	1	1	1	1
<2	1/2	1/2	1/2	1/2

实施例 4：生产复方双氢青蒿素栓剂 1000 粒，按下列配方配制：

双氢青蒿素	85g
-------	-----

磷酸哌喹	500g
甲氧苄啶	160g
羊毛脂	100g
甘油明胶	200g
石蜡	200g

按栓剂常规制法制成每粒栓剂含双氢青蒿素 85mg、磷酸哌喹 500mg、甲氧苄啶 160mg 的制剂供直肠给药，每日 2 次，每次 1 粒。一疗程 4 粒。

实施例 5：本发明注射剂的配方例，制成 1000 支琥酯哌喹注射剂：

青蒿琥酯	100g
哌喹	500g
注射用大豆油	800ml
亚硫酸钠	5g
聚乙二醇	10ml

供注射用。成人每天注射一次，首次增加 1/2 量（即青蒿琥酯 150mg、哌喹 750mg）。一疗程注射二天。总量为 250mg 青蒿琥酯、1250mg 哌喹即可。

实施例 6：本发明用于儿童直肠给药的软膏剂配方，按软膏通常工艺，制成 1000 支复方双氢青蒿素膏：

双氢青蒿素	50g
哌喹	250g
甲氧苄啶	140g
蜂蜡	100g
医用凡士林	200g

单硬脂酸甘油酯 40g

对症状严重的病童，口服给药有困难时，采用直肠灌注给药治疗。本软膏每支含双氢青蒿素 50mg，哌喹 250mg，甲氧苄啶 140mg，一日二次，一次一支，疗程两天。

工业应用性

本发明提供了一种治疗疟疾的双氢青蒿素组合物，该组合物可用于制备治疗疟疾的药物制剂。通过动物试验和临床试验表明本发明组合物具有速效、高效、成本低、低毒、疗程短的特点，其疗效和低毒副作用明显优于目前国内外的同类产品。

权 利 要 求

1. 一种用于治疗疟疾的双氢青蒿素组合物，其中含有作为治疗活性成分的：
 - (1) 双氢青蒿素，和/或其类似物及盐，
 - (2) 喹喹，和/或其类似物及盐，以及药学上可接受的载体。
2. 根据权利要求 1 的组合物，其中还可含有作为治疗活性成分的：
 - (3) 甲氧苄啶，和/或其类似物及盐。
3. 根据权利要求 1 或 2 的组合物，其中各活性成分的比例为：

双氢青蒿素，和/或其类似物及盐	1 份
哌喹，和/或其类似物及盐	3 ~ 7 份
甲氧苄啶，和/或其类似物及盐	0 ~ 5 份
4. 根据权利要求 3 的组合物，其中包含：

双氢青蒿素，和/或其类似物及盐	1 份
哌喹，和/或其类似物及盐	5 份
甲氧苄啶，和/或其类似物及盐	2.5 份
5. 根据权利要求 3 的组合物，其中包含：

双氢青蒿素，和/或其类似物及盐	1 份
哌喹，和/或其类似物及盐	6 份
6. 根据权利要求 1 或 2 的组合物，其中所述双氢青蒿素的类似物是指青蒿素、青蒿琥酯、蒿甲醚、蒿乙醚。
7. 根据权利要求 1 或 2 的组合物，其被制成药物制剂的形式，所述制剂包括片剂、胶囊、栓剂、颗粒剂及注射剂。
8. 根据权利要求 1 至 6 的组合物用于制备治疗疟疾的药物的用途。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN 01/00884

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7, A61K 31/357, 31/365, 31/4706, A61P 33/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Chinese Patent Documents

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, PAJ, CNPAT

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 1237416 A (Guangzhou Jianqiao Medicinal Science and Technology & Import and Export Ltd. Co.), 8. Dec. 1999, see the whole document	1 - 8
X	US 5219865 A (Hoechst Aktiengesellschaft), 15. Jun. 1993, the whole document	1, 3 and 5 - 8
A	WO 99/25351 A1 (Guangzhou Jianqiao Science and Technology Developement Ltd. Co.), 27. May 1999, the whole document	1 - 8

Further documents are listed in the continuation of Box C. See parent family annex.

• Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 28. Feb. 2002 (28.02.02)	Date of mailing of the International search report 14 MAR 2002 (14.03.02)
Name and mailing address of the ISA/CN 6 Xitucheng Rd., Simen Bridge, Haidian District, 100088 Beijing, China Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer SUN Li Telephone No. 86-10-52093891 

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN 01/00884

Patent Document cited in search report	Publication date	Patent family members	Publication date
US-A-5219865	15-06-93	EP-A-0290959 DE-A-3715378 DK-A-8802496 ZA-A-8803209 AU-A-1567588 JP-A-1052714 HU-A-47846 PT-A-87427	17-11-88 24-11-88 09-11-88 28-12-88 10-11-88 28-02-89 28-04-89 31-05-89
WO-A1-99/25351	27-05-99	AU-A-1222799 ZA-A-9810472	07-06-99 28-07-99

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN 01/00884

A. 主题的分类

IPC⁷ A61K 31/357, 31/365, 31/4706, A61P 33/06

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类体系和分类号)

IPC⁷ A61K

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

中国专利文献

在国际检索时使用的电子数据库(数据库的名称和, 如果实际可行的, 使用的检索词)

WPI, EPODOC, PAJ, CNPAT

C. 相关文件

类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求编号
X	CN 1237416 A (广州健桥医药科技进出口有限公司), 1999年12月8日 1-8 , 全文	
X	US 5219865 A (Hoechst Aktiengesellschaft), 1993年6月15日, 全文 1、3和5-8	
A	WO 99/25351 A1 (广州市健桥科技开发有限公司), 1999年5月27日, 1-8 全文	

 其余文件在C栏的续页中列出。 见同族专利附件。

* 引用文件的专用类型:

"A" 明确叙述了被认为不是特别相关的一般现有技术的文件
 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先的申请或专利
 "L" 可能引起对优先权要求的怀疑的文件, 为确定另一篇引用文件的公布日期而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件
 "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件
 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

"T" 在申请日或优先权日之后公布的在后文件, 它与申请不相抵触, 但是引用它是为了理解构成发明基础的理论或原理
 "X" 特别相关的文件, 仅仅考虑该文件, 权利要求所记载的发明就不能认为是新颖的或不能认为是有创造性
 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 权利要求记载的发明不具有创造性
 "&" 同族专利成员的文件

国际检索实际完成的日期 28.2月2002(28.02.02)	国际检索报告邮寄日期 14.3月2002(14.03.02)
国际检索单位名称和邮寄地址 ISA/CN 中国北京市海淀区西土城路6号(100088) 传真号: 86-10-62019451	受权官员 孙俐 电话号码: 86-10-62093891 

国际检索报告
关于同族专利成员的情报

国际申请号
PCT/CN 01/00884

检索报告中引用的专利文件	公布日期	同族专利成员	公布日期
US-A-5219865	15-06-93	EP-A-0290959 DE-A-3715378 DK-A-8802496 ZA-A-8803209 AU-A-1567588 JP-A-1052714 HU-A-47846 PT-A-87427	17-11-88 24-11-88 09-11-88 28-12-88 10-11-88 28-02-89 28-04-89 31-05-89
WO-A1-99/25351	27-05-99	AU-A-1222799 ZA-A-9810472	07-06-99 28-07-99